Aus dem Zentrum der Pharmakologie
des Fachbereichs Humanmedizin
der Johann Wolfgang Goethe - Universität
Frankfurt am Main
(geschäftsführender Direktor : Prof. Dr. med. D. Palm)

DIE PERITONEALE CLEARANCE VON KLEIN- UND MITTELMOLEKÜLEN BEI KANINCHEN UNTER VERSCHIEDENEN PERFUSIONSTECHNIKEN UND INTRAPERITONEALER APPLIKATION VON VASODILATATOREN

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Johann Wolfgang Goethe - Universität Frankfurt am Main

vorgelegt von
Carl Thomas Lutz Wacarda
aus Dresden

Frankfurt am Main, Mai 1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523704_0009

Aus dem Zentrum der Pharmakologie
des Fachbereichs Humanmedizin
der Johann Wolfgang Goethe - Universität
Frankfurt am Main
(geschäftsführender Direktor : Prof. Dr. med. D. Palm)

DIE PERITONEALE CLEARANCE VON KLEIN- UND MITTELMOLEKÜLEN BEI KANINCHEN UNTER VERSCHIEDENEN PERFUSIONSTECHNIKEN UND INTRAPERITONEALER APPLIKATION VON VASODILATATOREN

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Johann Wolfgang Goethe - Universität Frankfurt am Main

vorgelegt von
Carl Thomas Lutz Wacarda
aus Dresden

Frankfurt am Main, Mai 1983

Dekan Professor Dr. med. H. J. Müller

Referent Priv. Dozent Dr. med. D. Hellenbrecht

Korreferent Professor Dr. med. J. Dippell

Tag der mündlichen Prüfung: 20.7.1983

Teile dieser Arbeit wurden bisher veröffentlicht in :

Hellenbrecht D,Wacarda L,Schneider A,Dippell J :
The manipulation of the peritoneal clearance of creatinine and inulin in the rabbit by flow techniques and vasoactive drugs.
Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 316,322(1981)

Schneider A,Wacarda L,Dippell J,Hellenbrecht D :
Experimental peritoneal dialysis in the rabbit : Methods to increase the effectiveness of this treatment.
Int J Pediatr Nephrol 2,120 (1981)

Schneider A,Wacarda L,Dippell J,Hellenbrecht D :
Experimental peritoneal dialysis in the rabbit : Influence of different flow techniques and vasoactive drugs on the peritoneal clearances of creatinine and inulin.
Eur J Pediatr 135,17 (1981)

Schneider A,Wacarda L,von Klitzing E,Kochem W,Hellenbrecht D :
Experimental observations on peritoneal transport in rabbits.
Kidney Int (1983,im Druck)

Diese Untersuchung wurde mit Unterstützung aus der Stiftung H. und F. Riese und A. Scheidel durchgeführt.

UNIV. LEIDEN BIBL.

Inhalt

1. Einleitung
1.1. Überblick
1.2. Fragestellung

2. Methodik
2.1. Tiermaterial
2.2. Ureterligatur
2.2.1. Narkose
2.2.2. Operationstechnik
2.2.3. Kreislaufüberwachung
2.3. Dialysetechnik
2.3.1. Peritonealkatheter
2.3.2. Spülflüssigkeit
2.3.3. Intermittierende Technik
2.3.4. Kontinuierliche Technik
2.3.5. Pharmaka
2.3.6. Versuchsprotokoll
2.4. Biochemische Analysen
2.4.1. Bestimmung von Inulin
2.4.2. Bestimmung von Creatinin
2.4.3. Bestimmung von Gesamteiweißkonzentrationen im Serum
2.4.4. Berechnung der Clearancewerte

3. Ergebnisse
3.1. Postoperativer Verlauf der Serumcreatininkonzentrationen
3.2. Vergleich zwischen intermittierender und kontinuierlicher Dialysetechnik
3.3. Clearancewerte für Creatinin(C_{Cr})und Inulin(C_{In})bei der kontinuierlichen bzw. intermittierenden Technik
3.4. Kreislaufverhältnisse unter dem Einfluß von Vasodilatatoren
3.5. Die Clearance von Creatinin und Inulin unter dem Einfluß von Vasodilatatoren

3.6. Flüssigkeitsbilanzen bei kontinuierlicher bzw. intermittierender Dialysetechnik und unter Pharmakaeinfluß

4. Diskussion

5. Zusammenfassung

6. Anhang
Abbildungen
Tabellen

7. Literatur

Lebenslauf

Ehrenwörtliche Erklärung

1. Einleitung

1.1. Überblick

Die Anwendung der Peritonealdialyse (PD) hat zum Ziel,über die Oberfläche des Peritoneums ausscheidungspflichtige körpereigene bzw. -fremde Stoffe zu transportieren(Boen et al., 1952;Boen,1964;Nolph,1977);solche Stoffe sind z.B. endogen entstehende nierenpflichtige Substanzen,deren Retention bei akuter oder chronischer Niereninsuffizienz lebensbedrohliche Folgen hat.Andere ausscheidungspflichtige Produkte können bei Leberinsuffizienz (Coma hepaticum) auftreten und transperitoneal eliminiert werden.Die Flüssigkeitsbilanz läßt sich ebenfalls peritoneal regulieren,z. B. bei Hydrops congenitus oder cardialen Ödemen,und schließlich kann das Bauchfell als Resorptionsfläche für die Zufuhr von Flüssigkeiten und Elektrolyten bei Korrekturen des Säure-Basenhaushalts (z.B. Atemnotsyndrom) verwendet werden(Übersicht siehe Dippell et al.,1981;Finke,1982;Erzberger,1982).
Der Einsatz der akuten PD zur Behandlung von akutem Nierenversagen oder Intoxikationen ist besonders dann indiziert, wenn Gefäßprobleme bei der sonst üblichen Hämodialyse (HD) auftreten.
Aufgrund der vielfältigen Indikationen wurde seit der Erstbeschreibung der PD durch Ganter(1923)intensiv nach optimalen Anwendungstechniken geforscht.Einerseits sollte die PD größtmögliche Wirksamkeit erreichen,andererseits die schwerwiegendste häufigste Komplikation der PD,die Peritonitis,vermieden werden(Tenckhoff und Schechter,1968).Daher wurden in der Vergangenheit insbesondere Variationen am Dialysegerät untersucht,z.B. Form,Art und Lage der dialysatzu- und abführenden Katheter.Weiterhin wurde als Variable der Wirksamkeit die Verweildauer des Dialysats und dessen Zusammensetzung geprüft(Übersicht siehe Nolph,1979;Van Stone und Nolph,1980;Fine,1982).Schließlich wurde der Eindämmung des Peritonitisrisikos,unter Einsatz der verschiedensten Dialysegeräte(neue Kunststoffmaterialien für Katheter und Verbindungsstücke,Bakterienfilter),breiten Untersuchungsraum beigemessen.

Wertvolle Erkenntnisse über die technischen Voraussetzungen der PD haben es letzten Endes ermöglicht,daß derzeit die PD in Form der kontinuierlichen ambulanten PD (CAPD) eine Alternative zur Behandlung der schweren Niereninsuffizienz darstellt(Oreopoulos et al.,1978;Popovich et al.,1978; Potter,1978).Die Wirksamkeit der CAPD in bezug auf klein- und mittelmolekulare Substanzen im Vergleich zur HD ist inzwischen eindeutig belegt(Oreopoulos,1978;Popovich,1978; Potter,1978).Eine Verkürzung der PD-Zyklen auf 27 - 40 Std. pro Woche wird ebenfalls als effizient angesehen(von Hartitsch,1978;Popovich et al.,1978).Allerdings muß bei einer solchen Verkürzung der PD-Zyklen mit einer drastischen Verringerung der Clearance für kleinmolekulare Substanzen gerechnet werden.Dies hat zu umfangreichen Untersuchungen geführt,um diesen Nachteil der PD gegenüber der HD auszugleichen.Als neues Konzept ist dann der Einsatz vasoaktiver Substanzen erprobt worden(Brown et al.,1973;Nolph et al., 1976;Nolph,1977;Nolph et al.,1977 und 1978;Felt,1979;Nolph, 1979;Maher,1981).

Seit dem Beginn der PD werden drei spezielle Anwendungstechniken favorisiert:

1.) Mit Hilfe einer Zweikatheter-Technik wird über zwei voneinander unabhängige Zuführungen ein kontinuierlicher Kontakt mit dem Bauchfell erzeugt.Dieses kontinuierliche Perfusionsverfahren wurde vom Begründer der PD - Technik Ganter bereits 1923 und weiter von Frank et al.(1946) angewendet.

2.) Als Modifikation des vorher beschriebenen kontinuierlichen Perfusionsverfahrens wurde später von Frank et al. (1948)eine Doppellumenkathetertechnik (double entry) eingesetzt.Hierbei ergab sich der Vorteil,die Bauchdecke nur durch einen Stichkanal zu alterieren.

3.) Am häufigsten fand die Einkatheter-Technik Anwendung. Diese intermittierende Technik wurde vor allem durch die Weiterentwicklung von chronisch implantierten Weichplastik-Kathetern möglich(Übersicht siehe Tenckhoff,1974).

Die Vor- und Nachteile der drei beschriebenen Kathetertechniken sollen im folgenden ausführlich dargestellt werden:

Die kontinuierliche PD-Technik wurde insbesondere durch die Arbeiten von Seligman et al.(1946) bekannt.Hierbei wurden Peritonealspülungen an bilateral nephrektomierten Hunden durch gegenüberliegende Ein- und Auslaufkatheter vorgenommen.Seitdem wurde diese Technik in zahlreichen klinischen berichten beschrieben und der intermittierenden PD wegen der technisch einfacheren Handhabung vorgezogen(vgl. Basset et al.,1947;Goodyear und Bread,1947;Kop,1948;Moody,1948; Fenn et al.,1949;Merrill,1955).

Mit einer modifizierten kontinuierlichen Perfusion über einen Doppellumenkatheter sollten sich nach Frank(1948) bei höheren Flußraten und geringerer Volumenbelastung des Patienten,geringerem technischen und personellen Aufwand im Vergleich mit dem intermittierenden Verfahren,deutliche Vorteile ergeben.Dabei wurde eine kontinuierliche Perfusion mit einer Flußrate von 25 - 35 ml/min einer intermittierenden Perfusion gegenübergestellt,bei der die Flußraten zwischen 10 und 20 ml/min im 15 Minuten-Zyklus lagen.Allerdings ergaben sich bei vergleichbaren Flußraten für die Harnstoffclearance keine Unterschiede.Höhere Clearanceraten ließen sich erst bei weiterer Steigerung der kontinuierlichen Flußraten erzielen.

Diese Ergebnisse wurden auch von Dittrich et al.(1970) für die kontinuierliche Dialysetechnik mit getrenntem Ein- und Auslaufkatheter bestätigt.Voraussetzung für die Effektivitätssteigerung soll jedoch das stetige Vorhandensein von etwa 2 Liter Spülflüssigkeit im Bauchraum sein.

Die Erhöhung der Flußraten durch vergrößerte Instillationsvolumina wurde von Frank (1948) bei der intermittierenden Technik als nachteilig angesehen,da sie eine erhebliche Volumenbelastung der Bauchhöhle bedeute.Die geringere Distension des Bauchraumes war letztlich die Begründung für die bevorzugte Anwendung der kontinuierlichen Perfusionstechnik in der Pädiatrie.Somit konnte eine Behinderung der Atemfunktion weitgehend vermieden werden(Chantler,1976).

Zusätzlich führte Bulla(1977)an,daß bei der kontinuierlichen

Perfusion die Verstopfung des Peritonealdialysekatheters durch Fibringerinsel vermieden werden könne. Im Gegensatz zu dieser Ansicht wurde bereits 1946 von Abott und Shea die intermittierende Perfusionstechnik mit der Begründung empfohlen, die Diffusion von Harnstoff benötige 0,5 - 4 Stunden. Odel et al. (1950) konnten nach Literaturvergleichen keine Unterschiede in der Effizienz der Stickstoffelimination beim Vergleich der klinischen Ergebnisse zwischen kontinuierlicher und intermittierender Technik erkennen. Andere Autoren (z.B. Doolan et al.,1959; Maxwell et al., 1959) benutzten ebenfalls eine intermittierende Perfusion, wie sie auch derzeit noch vielerorts standardmäßig eingesetzt wird (vgl. Dittrich et al.,1970): Es werden beim Erwachsenen etwa 2 l/Std. über eine Zeitdauer von 10 Minuten infundiert, 30 Minuten belassen und während der letzten 20 Minuten des insgesamt 60 Minuten dauernden Zyklus entleert. Somit wird die Bauchhöhle mit 30 - 50 l pro Tag gespült, entsprechend einer Flußrate von etwa 30ml pro Minute.
Bezüglich der Verweildauer der Dialysate wies Bulla (1977) anhand der Ergebnisse von Dürr (1967) daraufhin, daß Äquilibrierungszeiten von mehr als 30 Minuten geringen Nutzen hätten, da nur innerhalb von 30 Minuten ein ausreichendes Konzentrationsgefälle zwischen Serum und Spülflüssigkeit bestehe.

1.2. Fragestellung

Unter Berücksichtigung der eingangs beschriebenen Diskussion zur Effiktivität der PD ergaben sich konkret folgende Problemstellungen:
1.) Aus dem Vergleich zwischen kontinuierlich angewandter Doppellumenkatheter-Technik und intermittierender Einfachkatheter-Technik unter standardisierten Versuchsbedingungen sollte die Effizienz beider Verfahren überprüft werden, zumal bislang dazu keine experimentellen Studien vorliegen.

2.) Die nur anekdotisch aufgeführten klinischen Befunde für die Effizienz von Vasodilatatoren in der PD und die relativ große Anzahl experimenteller Einzeldaten(mit lückenhaften Techniken und daher mangelnder Vergleichbarkeit),mit Clearance-Steigerungsraten um 10 - 30 %,waren Anlaß für die Überprüfung bereits untersuchter und für die Erprobung weiterer Vasodilatatoren unter standardisierten Versuchsbedingungen.

Kaninchen als Versuchstiere zur Klärung von Fragen zur PD erschienen insbesondere wegen ihrer mit Säuglingen vergleichbaren Körpergröße geeignet.Darüber hinaus liegen für Kaninchen zahlreiche experimentelle Daten zur PD vor(z.B. Lloyd-Still und Atwell,1966;Aune,1970;Maher et al.,1979; Hirszel et al.,1978;Maher et al.,1978).

Bei der Anwendung eines PD - Modells sollten besonders die pädiatrischen Belange der PD berücksichtigt werden,da sich auf diesem Gebiet,nicht zuletzt aufgrund der weitgehenden Senkung des Peritonitisrisikos,inzwischen für die PD gegenüber der Hämodialyse weitere Vorteile ergeben haben; diese liegen derzeit besonders bei der Behandlung des akuten Nierenversagens des Neugeborenen(Dippell et al.,1978)und neuerdings auch im Einsatz der CAPD bei chronischer Niereninsuffizienz von Säuglingen und Kleinkindern(<4 Jahre) (vgl. Dippell et al.,1981).

2. Methodik

2.1. Tiermaterial

Als Versuchstiere wurden von der Firma Pfisterer,8351 Breitfeld bezogene gemischtrassige,männliche,3,1 - 4,5 kg schwere Kaninchen verwendet.Die Tierhaltung erfolgte im Freigehege der Tierversuchsanlage des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität.Für die freundliche Hilfe bei der Tierhaltung danken wir Herrn Priv. Doz. Dr. med. vet. H.Fortmeyer.

2.2. Ureterligatur

2.2.1. Narkose

Die 11 Tiere wurden mit Pentobarbital (Nembutal Abbott) initial mit 25 mg/kg KG intravenös,anschließend mit Bolusgaben in kleinen Mengen (etwa 1 mg iv.) narkotisiert.

2.2.2. Operationstechnik

Zunächst wurden durch beide Flanken die unteren Nierenpole palpiert.Nach retroperitonealer,schichtweiser Präparation wurden die Ureter dargestellt und doppelt ligiert.Anschießend wurden die Wunden schichtweise verschlossen und die Hautwunden mit Pflasterverbänden versorgt.

2.2.3. Kreislaufüberwachung

In die Arteria femoralis wurde zunächst ein Polyäthylenkatheter (PE 100,Clay Adams,Außendurchmesser 1,52 mm,Innendurchmesser 0,86 mm) implantiert und subkutan fixiert.Ein ca. 5 - 10 cm langes Schlauchstück wurde über einen Intraflo^{R} als Dauerspüleinrichtung mit einem Druckaufnehmer(MP Micron Instruments,Los Angeles)verbunden und der arterielle Blutdruck fortlaufend registriert.Aus dem Femoraliskatheter wurden Blutproben unter Vermeidung von NaCl Verdünnungsfehlern entnommen (Abb. 1).

2.3. Dialysetechnik

Die Dialysetechnik entsprach in allen wesentlichen Punkten dem im Zentrum der Kinderheilkunde der Johann Wolfgang Goethe- Universität Frankfurt am Main(vgl. Dippell et al., 1978)angewendeten Verfahren.

2.3.1. Peritonealkatheter

Für die intermittierende PD wurde ein konventioneller 28 cm langer (Innendurchmesser 2,5mm, Außendurchmesser 3,5mm) Einmalstilett-Katheter (Firma Braun Melsungen) über eine Länge von ca.17 cm in die Peritonealhöhle ins kleine Becken vorgeschoben..

Für die kontinuierliche Technik der Peritonealdialyse wurde ein spezieller Katheter angefertigt. Dabei wurde in den beschriebenen konventionellen Auslaufkatheter ein Innenkatheter von 1,8mm Durchmesser eingesetzt. Dieses System wurde mit einem entsprechend modifizierten Dreiwegehahn verbunden, so daß der Innenkatheter in Längsachse in den Außenkatheter geschoben werden konnte und im Seitenweg des Dreiwegehahns eine kontinuierliche Entleerung möglich wurde (Abb.2).

2.3.2. Spülflüssigkeit

Als Dialyselösung wurde PeritofundinI(Firma B.Braun, Melsungen) mit folgender Zusammensetzung verwendet:

Na^+	140 mval/L
Ca^{++}	3,5 mval/L
Mg^{++}	1,5 mval/L
Cl^-	101 mval/L
Lactat	44,5 mval/L
Glucose	1500 mg%
Gesamt-Osmol.	375 mosm/L

Pro Liter Dialysat wurden jeweils 100 E Heparin zugegeben.

2.3.3. Intermittierende Technik

Bei der intermittierenden Technik wurden Dialysatvolumina von 25ml/kg KG pro Dialysezyklus instilliert. Zu Beginn des Zyklus wurde das Dialysat durch Schwerkraft in die Bauchhöhle eingebracht (in 5 Min. Dauer). Anschließend verweilte das Dialysat 15 Minuten im Tier; während der folgenden 10 Minuten wurde das Dialysat durch Schwerkraft entleert (Abb.1).

2.3.4. Kontinuierliche Technik

Hierbei wurden Dialysatvolumina von 25 ml/kg KG/30 min mit einer Infusionspumpe über den Innenkatheter in die Peritonealhöhle infundiert.Der Auslauf erfolgte ebenfalls durch die Schwerkraft.

2.3.5. Pharmaka

Der einlaufenden Dialyselösung wurde im zweiten Teil der Untersuchung bei der intermittierenden PD vasoaktive Pharmaka in Form handelsüblicher Ampullenlösungen beigegeben. Folgende Pharmaka wurden in den angegebenen Konzentrationen eingesetzt:
Nitroglycerin (Trinitrosan,Merck) 4 - (40) µg/ml;Dopamin (Dopamin Nattermann) (2,5) - 40 µg/ml;Isoprenalin (Aludrin Boehringer,Ingelheim) 10 - (30) µg/ml;Fenoterol(Partusisten Boehringer,Ingelheim) 2 µg/ml;Nitroprussid-Natrium(Nipruss Pharma-Schwarz/Melusin) (1) - 3 (6) µg/ml.

2.3.6. Versuchsprotokoll

Während der ersten drei postoperativen Tage wurden die anurischen Tiere morgens narkotisiert und der entsprechende Peritonealdialysekatheter implantiert.Inulin wurde jeweils mindestens eine Stunde vor Beginn des Dialysezyklus intravenös appliziert.Zur mehrmaligen Vorspülung der Bauchhöhle wurden jeweils 25 ml/kg KG Dialysat ohne längere Verweilzeit eingesetzt.
Bei der intermittierenden Technik wurden abwechselnd im Zyklus von je 30 Minuten Dialysat mit oder ohne Zusatz von Pharmaka instilliert (Abb.3).Einlauf- und Auslaufvolumina wurden bilanziert und die jeweiligen Clearancewerte für Creatinin aus Blut- und Dialysatkonzentrationen nach Standardmethoden berechnet (vgl. 2.4.4.).

2.4. Biochemische Analysen

2.4.1. Bestimmung von Inulin

Die nach Walser et al. (1955) von Brown und Nolph (1977) modifizierte Methode zur Bestimmung von Inulin im Serum bzw.

Dialysat basiert auf dem Nachweis von aus Inulinmolekülen gespaltenen Fruktosemonomeren durch NaOH und der Bildung eines Farbkomplexes nach Zusatz von Diphenylamin.
Dabei handelte es sich um folgenden Reagentienansatz:
1.) Enteiweißung des Serums bzw. Serumstandards(80mg% Inulin-H_2O-Stammlösung)und des Dialysats bzw. Dialysatstandards(10mg% Peritofundin-Inulin-Stammlösung).
2.) Im Glasröhrchen wird je 1ml Serum- bzw. Serumstandardüberstand bzw. je 2ml Dialysat- bzw. Dialysatstandardüberstand tropfenweise mit 0,5ml 4 M NaOH versehen.Die gut gemischten und mit geschliffenen Glasstopfen verschlossenen Röhrchen werden 15 Minuten im Wasserbad bei 100°C erhitzt. Die Proben läßt man anschließend auf Zimmertemperatur abkühlen.Jetzt erfolgt der langsame Zusatz von 6,25ml frisch angesetztem Diphenylamin(Abzugshaube).Der Ansatz wird erneut gut gemischt,mit Glasstopfen versehen und 25 Minuten im Wasserbad bei 100°C erhitzt.Auch hier muß der Ansatz auf Zimmertemperatur abgekühlt werden.
Die Messung der Farbintensität des blauen Komplexes erfolgte mit einem Zeiss Spektralphotometer PM 2 DL bei 620nm gegen entsprechenden Leerwert(Aqua dest. bzw. PeritofundinI). Die Inulinkonzentration wurde mit Hilfe einer Inulin-Aqua dest. - bzw. Peritofundin-Inulin Standardkurve und dem entsprechenden Serum- bzw. Dialysatextinktionswert berechnet.Aus messungstechnischen Gründen wurde nicht nur das Serum und dessen Standard,sondern auch das Dialysat und der Dialysatstandard enteiweißt.Zur exakteren Messung der Serum- bzw. Serumstandardkonzentrationen wurde nach der Enteiweißung bei vollem Reagentienzusatz nur der halbierte Überstand verwendet,da nach den Vorversuchen die Farbintensität der Inulin-Aqua dest. Verdünnung im Bereich 10 - 80 mg% in höheren Konzentrationsbereichen nur noch ungenau zu bestimmen war.

2.4.2. Bestimmung von Creatinin

Creatinin wurde nach Enteiweißung mit Trichloressigsäure mit Hilfe eines Pikrinsäure-NaOH Gemisches photometrisch(Zeiss Spektralphotometer PM 2 DL)bei 510nm gegen Leerwert(Aqua dest.)bestimmt(Boehringer-Testkombination,Best.-Nr. 124192).

2.4.3. Bestimmung von Gesamteiweißkonzentrationen im Serum
Das Gesamteiweiß im Serum wurde nach Lowny bestimmt. Dabei werden im alkalischen pH-Bereich Kupferionen an die Peptidbindungen der Proteine angelagert und der entsprechende Farbkomplex photometrisch bei 546 nm gemessen.

2.4.4. Berechnung der Clearancewerte
Die peritoneale Clearance berechnet sich aus dem Quotienten der Dialysekonzentration D und der Plasmakonzentration P und dem Dialysatvolumen V, welches pro Zeiteinheit t perfundiert wird nach der Formel

$$C = \frac{D\left[\frac{mg}{ml}\right]}{P\left[\frac{mg}{ml}\right]} \times \frac{V[ml]}{t[min]}$$

und hat folglich die Dimension ml/min. Diese Werte wurden dann auf kg Körpergewicht der Tiere umgerechnet; somit ergibt sich schließlich die Dimension ml/min/kg.

3. Ergebnisse

3.1. Postoperativer Verlauf der Serumcreatininkonzentrationen

Die präoperativ bestimmten Creatininwerte der Kaninchen lagen mit Werten von 1,6 bis 2,1 mg/100ml im Normbereich (vgl. Kozma et al.,1974). Am ersten postoperativen Tag fanden sich Creatininwerte zwischen 5,8 und 8,8 mg/100ml, am zweiten Tag zwischen 9,1 und 12,8 mg/100ml. Am dritten Tag stiegen die Serumcreatininkonzentrationen bis auf Werte zwischen 10,8 und 15,6 mg/100ml an (Tab. 1).

3.2. Vergleich zwischen intermittierender und kontinuierlicher Dialysetechnik

Um zu überprüfen, ob zwischen beiden Behandlungstagen hämodynamische Unterschiede aufgetreten waren, wurden die Kreislaufwerte aller Zyklen eines jeweiligen Versuchstages für die Zeitpunkte 10, 20 und 30 Minuten als Mittelwerte berechnet.Für jeweils 5 Versuchstage sind in Abb.4 die Kreislaufwerte in ihren Durchschnittswerten und deren Standardabweichungen für die beiden angewendeten Techniken aufgeführt. Die Herzfrequenzen liegen in beiden Versuchsgruppen bei 250 - 260 Schlägen/min. Die entsprechenden systolischen und diastolischen Blutdruckwerte liegen bei 120 - 150 bzw. 70 - 85 mmHg und lassen keine bedeutsamen Unterschiede erkennen. Somit ergibt sich, daß unterschiedliche kreislaufbedingte Einflüsse auf die Clearancedaten nicht zu erwarten sind.

3.3. Clearancewerte für Creatinin (C_{Cr}) und Inulin (C_{In}) bei der kontinuierlichen bzw. intermittierenden Technik

Bei der kontinuierlichen Technik schwanken die Werte für C_{Cr} von 40 Zyklen aus 5 Versuchstagen zwischen 0 und 0,65(Abb.5). Die meisten Werte finden sich bei etwa 0,25 ml/min/kg; der Medianwert beträgt 0,225 ml/min/kg.
Die entsprechenden Clearancewerte für die intermittierende Dialyse liegen demgegenüber mit Werten zwischen 0,25 ml/min/kg und 0,65 ml/min/kg insgesamt deutlich höher; der Medianwert von 0,40 ml/min/kg liegt um 77% höher als derjenige der kontinuierlichen Perfusion.

Ähnliche Unterschiede finden sich bei den Werten C_{In}, allerdings ist die C_{In} insgesamt um etwa eine Zehnerpotenz geringer als diejenige von C_{Cr}. Bei der kontinuierlichen Technik liegt der Median bei 0,045 ml/min/kg.
Während der intermittierenden Perfusion ist der Medianwert mit 0,070 ml/min/kg um mehr als 50% höher.
Die Ergebnisse für C_{Cr} und C_{In} zeigen eindeutig, daß bei der intermittierenden Dialysetechnik im Vergleich zur kontinuierlichen Perfusion mit einem um 50 - 80% höheren Übertritt von kleinen und mittelgroßen Molekülen zu rechnen ist.

3.4. Kreislaufverhältnisse unter dem Einfluß von Vasodilatatoren

Mit dem Einsatz von fünf verschiedenen Vasodilatatoren mit bekannt niedriger systemischer Toxizität sollte versucht werden, die Clearancewerte der intermittierenden Technik zu steigern; dabei wurde die Dosierung der interperitoneal angewendeten Pharmaka so beschränkt, daß keine systemischen hämodynamischen Veränderungen erfolgten. Zu diesem Zweck wurden Herzfrequenz und Blutdruck der Tiere während der gesamten Zyklen fortlaufend überwacht. In Abb.6 sind jeweils die Kreislaufwerte der einzelnen pharmakonfreien Dialysezyklen (30 min) gegen die entsprechenden Zyklen mit Pharmaka zum Zeitpunkt 10 min aufgetragen.
Wie aus dem gleichartigen Verlauf von Herzfrequenz und Blutdruck vor und nach Gabe von Dopamin, Fenoterol, Isoprenalin und Nitroprussid zu erkennen ist, waren diese Dosierungen noch nicht systemisch wirksam. Lediglich bei Nitroglycerin läßt sich ein geringer Abfall des systolischen Blutdrucks um etwa 10 mmHg erkennen; der diastolische Druck ist nicht betroffen. Es darf angenommen werden, daß die intraperitoneale Gabe von Vasodilatatoren im untersuchten Dosisbereich keinen Einfluß auf das Herzzeitvolumen hatte.

3.5. Die Clearance von Creatinin und Inulin unter dem Einfluß von Vasodilatatoren

In Abb.7 sind die Clearance von Creatinin und Inulin aus

den Kontrollzyklen den zeitlich benachbarten Zyklen unter Zugabe der jeweiligen Vasodilatatoren zugeordnet. Es wurde somit geprüft, ob die jeweiligen Wertepaare eine Tendenz zur Abweichung von der "Einheitsgeraden" zeigen. Eine Erhöhung der Clearancewerte durch Zusatz von vasoaktiven Pharmaka würde sich in einer Häufung der Meßpunkte in Richtung auf die Ordinate äußern; wie aus der Abbildung zu entnehmen ist, gruppieren sich die Clearancewerte für Creatinin und Inulin relativ eng um die "Einheitsgerade". Folglich kann eine Beeinflussung der Clearancewerte durch vasoaktive Substanzen in der angewendeten Dosierung nicht angenommen werden. In der Abbildung nicht dargestellt sind die Clearancewerte für Eiweiß im Dialysat, weil deren Werte insgesamt mit 0,01 - 0,03 ml/min/kg graphisch im gleichen System nicht hinreichend sinnvoll darzustellen sind. Die rechnerische Auswertung ergab ebenfalls keine Tendenz für die Einwirkung der Pharmaka auf die Clearance von Eiweiß als Repräsentant für makromolekulare Substanzen.

3.6. Flüssigkeitsbilanzen bei kontinuierlicher bzw. intermittierender Dialysetechnik und unter Pharmakaeinfluß

Um zu überprüfen, inwieweit Flüssigkeitsverschiebungen vom Körper zum Peritonealraum Einfluß auf die Clearance der gemessenen Substanzen haben könnte, wurden für die jeweiligen Techniken gemessenen Auslaufvolumina AV und Einlaufvolumina EV pro Zyklus verglichen. Der Quotient $\frac{AV}{EV}\ \frac{(ml/min)}{(ml/min)}$ liegt bei 1, wenn keine Nettoverschiebung von Flüssigkeit in den beiden Körperräumen stattfindet.

1.) Der Quotient von AV/EV für fünf Versuchstage 1) - 5) ist in Tab. 2 für die kontinuierliche Dialysetechnik für den Untersuchungszeitraum von 270 Minuten dargestellt. Im Einzelfall können die Quotienten z.B. bei Nr.4 zwischen 0,69 und 1,54 variieren. Die durchschnittlichen Quotienten der neun Zyklen pro Versuchstage ergeben jedoch sehr einheitliche Werte, die lediglich zwischen 0,93 und 1,06 schwanken. Auch die Durchschnittswerte der fünf Experimente über die Zeit liegen einheitlich bei 0,93 bis 1,11 und lassen keinen zeitlichen Trend erkennen. Als Mittelwert und

Standardabweichung über alle Zyklen ergibt sich ein Quotient von 1,014 - 0,024. Eine sehr geringe Flüssigkeitsmenge ist demnach in den Peritonealraum übergetreten.

2.) Die vergleichbaren Daten der Flüssigkeitsbilanz unter der intermittierenden Technik sind in der Tabelle 3 dargestellt. Die Einzeldaten des Quotienten AV/EV schwanken zwischen 0,54 und 1,36; die Mittelwerte pro Experiment liegen zwischen 0,97 und 1,09. Aus dem Gesamtmittel von 1,042 - 0,023 ergibt sich ein etwas höherer Flüssigkeitsentzug als bei der kontinuierlichen Technik; allerdings sind auch hier die Nettoflüssigkeitsverschiebungen relativ geringfügig und ohne zeitlichen Trend.

3.) Die Flüssigkeitsbilanzen mit und ohne Zugabe von vasoaktiven Pharmaka sind in Tabelle 4 dargestellt. Die Durchschnittswerte für die jeweiligen experimentellen Bedingungen weichen nur geringfügig voneinander ab, z.B. bei Dopamin, Fenoterol, Isoprenalin und Nitroprussid. Die auffällig hohe Leerperiode beim Nitroglycerinversuch ist durch den hohen Wert 1,14 bedingt. Im Verlauf dieses Versuchs kam es in der Vorperiode zu technisch unbefriedigendem Auslauf. Vermutlich wurde die retinierte Dialyseflüssigkeit in der Folgeperiode zusätzlich ausgeschieden. Demnach kann auch hier eine pharmakoninduzierte Flüssigkeitsverschiebung verneint werden.

4. Diskussion

Bei der Erstellung eines Peritonealdialysemodells beim Kaninchen sollten die Versuchsbedingungen möglichst naturgetreu die Verhältnisse der pädiatrischen Peritonealdialyse widerspiegeln. Die Größe der verwendeten Kaninchen war auf das Körpergewicht bezogen vergleichbar mit dem von Neugeborenen; deren peritoneale Oberfläche ist größenordnungsmäßig vergleichbar mit der Körperoberfläche (Putiloff,1886; Fine,1982;Esperanca und Collins,1966). Somit ergibt sich auf Körpergewichtsbasis eine etwa doppelt so große peritoneale Oberfläche(Fine,1980); ob diese Proportionen auch für Kaninchen zutreffen, läßt sich nur aus Analogiegründen vermuten.Wenn die Größe der peritonealen Oberfläche proportional der Clearance ist, dann war bei Kaninchen zu erwarten, daß die C_{Cr} und C_{In} höher lagen als bei klinischen Studien an Erwachsenen. Bei diesen wurden für C_{Cr} Werte von 0,08 - 0,185 ml/min/kg und für C_{In} Werte von 0,037 - 0,075 ml/min/kg berichtet (Popovich et al.,1978; Farrell und Randerson, 1980; Nolph et al.,1978; Oreopoulos et al.,1978). Damit liegen die Clearancewerte des Erwachsenen gegenüber denen beim Kaninchen gefundenen Werte mit C_{Cr} 0,3 - 0,6 ml/min/kg für intermittierende Dialysetechnik deutlich niedriger.

Unter den standardisierten Bedingungen des Tierversuchs konnte dargestellt werden, daß die kontinuierliche Perfusion über einen Doppellumenkatheter bei gleicher Flußrate erhebliche Schwankungen der Clearancewerte verursachte.Zwar lagen einige Daten insbesondere für C_{Cr} in beachtlicher Höhe,aber ein etwa gleicher Anteil zeigte nur unbefriedigende Clearancewerte. Letzteres betrifft insbesondere auch die Werte für C_{In} der kontinuierlichen Technik. Vorausgesetzt, daß die tierexperimentellen Befunde auf die klinische Situation übertragbar sind, muß folglich angenommen werden, daß die kontinuierliche Perfusionstechnik über einen Doppellumenkatheter mit einem nicht kalkulierbaren Risiko einer insuffizienten Behandlung einhergeht.

Als Ursache für die starken Schwankungen kann die unterschiedliche Größe der benetzten Oberfläche angenommen werden, z.B. durch Taschenbildung oder "channeling", worauf auch Seligman et al. (1946); Odel (1947) und Merrill (1955) hinweisen. Solche Kurzschlüsse des Flüssigkeitsstromes ließen sich auch verifizieren durch Zugabe von Farbstofflösungen zum Dialysatlauf: In einigen Fällen kam es bereits nach 5 - 15 Sekunden zur Anfärbung der anlaufenden Dialysatflüssigkeit. Die Kontaktzeit muß folglich sehr kurz gewesen sein. Demgegenüber war die Kontaktzeit bei der intermittierenden Flußtechnik wegen der erzwungenen Verweildauer von 15 Minuten naturgemäß effizienter.
Darüber hinaus läßt sich aus den tierexperimentellen Daten auch ableiten, daß durch intermittierende Dialysetechnik eine größere Ultrafiltration möglich ist; zwar wurde eine nur 4% größere Flüssigkeitsmenge im Auslaufvolumen gemessen, doch lag diese dennoch deutlich höher als diejenige von 1,5% bei der kontinuierlichen Technik.
Über die häufig diskutierte Frage der Beeinträchtigung von Atmung und Kreislauf durch das instillierte Spülvolumen lassen sich aus den vorliegenden Untersuchungen folgende Erkenntnisse ableiten: Eine Veränderung der Hämodynamik bedingt durch die Flüssigkeitsinstillation wurde nie beobachtet. Die Kreislaufverhältnisse waren identisch mit denen der kontinuierlichen Technik bei geringer Volumenbelastung. Bei Erwachsenen wurde bei einem Füllvolumen von 50 ml/kg eine Erhöhung des intraabdominellen Druckes von etwa 15 cm H_2O gemessen, die mit einer drastischen Senkung des Schlagvolumens, einer starken Erhöhung des totalen Widerstandes und mittleren Blutdrucks bei gleichzeitiger Herzfrequenzzunahme einherging (Gotloib,1981).
Über die Beeinträchtigung der Atmung lassen sich keine exakten Aussagen machen, da die Tiere in Barbituratnarkose untersucht wurden. Eine starke Behinderung der Atmung, die sich hämodynamisch hätte auswirken können, wurde jedenfalls nicht beobachtet.

Im zweiten Teil der vorliegenden Untersuchung sollte die Beeinflußbarkeit der peritonealen Clearance durch Zugabe von Pharmaka geprüft werden, von denen eine vasodilatatorische Wirkung erwartet werden kann. In umfangreichen Untersuchungen hatten insbesondere Nolph et al. (1976 und 1977) und Maher (1981) zeigen können, daß Vasodilatatoren die peritoneale Clearance für klein- und mittelmolekulare Substanzen in unterschiedlichem Ausmaß nur bei intraperitonealer Applikation erhöhen können und somit letztlich eine Steigerung der Effizienz der Peritonealdialyse bewirken sollten. Insbesondere Isoprenalin, Dopamin und Nitroprussid-Natrium wurden als effektiv angesehen. In der vorliegenden Untersuchung wurde daher neben diesen drei Substanzen weitere, bislang nicht geprüfte Vasodilatatoren untersucht: Nitroglycerin und Fenoterol. Wie aus den Ergebnissen der hämodynamischen Messung hervorgeht, konnten systemische Effekte vermieden werden, obwohl die Dialysatkonzentrationen relativ hoch waren; denn wegen des extensiven first-pass-Effekts, insbesondere bei Nitroglycerin und Fenoterol(vgl. Saller,1979; Heinzow und Ziegler,1981), kommt es bereits nach der Resorption in das mesenteriale Gefäßgebiet zu einer weitgehenden Inaktivierung dieser Substanzen. Wie die Ergebnisse der Clearance für Creatinin und Inulin erkennen lassen, fand sich unter keiner der untersuchten Pharmaka eine relevante Veränderung der peritonealen Clearance unter der Einwirkung der Substanzen. Eine Veränderung der Clearancewerte hätte sich als Abweichung der Meßpaare $C_{control}$ gegen C_{exp} ausgedrückt. Es verbleibt somit die Frage, warum unter den vorliegenden Bedingungen keinerlei pharmakologische Wirkung erkennbar war. Folgende Erklärungsmöglichkeiten können diskutiert werden:

1.) Die Dauer der Dialysezyklen von 30 Minuten könnten zu kurz gewesen sein, um einen Effekt auszulösen. Dagegen spricht, daß bei Verlängerung der Einwirkdauer durch Hintereinanderschalten von zwei Zyklen mit Pharmaka ebenfalls keine Veränderung auftrat.

2.) Möglicherweise war die Dosierung der Pharmaka zu niedrig,

um ausgeprägte Änderungen der Gefäßpermeabilität hervorzurufen. Dosissteigerung hätte aber zu einer unerwünschten systemischen Wirkung geführt, wie in Vorversuchung zur Dosisfindung geprüft worden war. Die in der Literatur angeführte Erhöhungen der Clearance können daher auch als Folge einer Gefäßwirkung interpretiert werden, die nicht mehr allein einer reinen Gefäßerweiterung zuzuschreiben sind. So ist aus den Ergebnissen von Gutman (1976) mit Hunden bei fehlender Kreislaufwirkung nur ein marginaler Einfluß von Isoprenalin bezüglich der Clearance zu erkennen. Die deutliche Erhöhung von C_{Cr} und C_{In} in den Ergebnissen von Felt et al. (1979) wurden hingegen von einer erheblichen Senkung des systemischen Blutdrucks begleitet. Bei Untersuchungen an Patienten (Nolph et al.,1976) war Isoprenalin auf die Hämodynamik und die peritoneale Clearance unwirksam. Demgegenüber wurde von diesen Autoren eine geringe Erhöhung der Clearancewerte bei Zugabe von Nitroprussid beschrieben, die mit einer ebenfalls geringen Senkung des systemischen Blutdrucks einherging.

In weiteren Studien dieser Autoren (Nolph et al.,1977) wurde zusätzlich eine drastische Erhöhung der C_{In} und der Eiweißclearance beschrieben, ohne nähere Angaben über hämodynamische Auswirkungen zu machen. Diese Ergebnisse wurden als Auswirkung einer Erhöhung der totalen Porenoberfläche diskutiert. In unseren Ergebnissen konnte keine Veränderung der Eiweißclearance registriert werden. Es muß aber bei der Interpretation wohl auch an die Möglichkeit einer toxischen Permeabilitätserhöhung gedacht werden, die auch erhöhte Permeabilität für Eiweiß erklären könnte (vgl. Miller,1981). Zumindest dürfte eine solche Permeabilitätserhöhung für den klinischen Einsatz nachteilig sein.

Inwieweit Vasodilatatoren bereits in niedriger Konzentration unter pharmakologischen mesenterialen Mikrozirkulationsbedingungen einen Einfluß auf die peritoneale Clearance ausüben können, ist bislang nicht hinreichend geklärt. Experimentelle Untersuchungen hierzu, z.B. unter Kreislauf-Schockbedingungen, könnten zur weiteren Klärung dieser Frage beitragen.

5. Zusammenfassung

Als Modell für die pädiatrische Peritonealdialyse wurden bei narkotisierten Kaninchen mit kliniksüblichen Techniken folgende Fragestellungen überprüft:

1.) Wie hoch ist die peritoneale Clearance für Creatinin, Inulin und Eiweiß bei kontinuierlicher Perfusion des Dialysats über einen Doppellumenkatheter im Vergleich zur Perfusion bei intermittierender Einfachkatheter - Technik im 30 minütigen Dialysezyklus?

2.) Läßt sich die peritoneale Clearance von Inulin, Creatinin und Eiweiß durch intraperitoneale Zugabe von Vasodilatatoren in hämodynamisch noch nicht wirksamen Konzentrationen beeinflussen?

Bei Anwendung der kontinuierlichen Perfusionstechnik lag die C_{Cr} und C_{In} im Mittel bei 0,225 ml/min/kg bzw. 0,045 ml/min/kg. Während der intermittierenden Technik ergaben sich im Mittel 0,400 ml/min/kg bzw. 0,070 ml/min/kg, d.h. um 77% bzw. 55% höhere Ergebnisse.

Es waren anhand der hämodynamischen Meßgrößen (Herzfrequenz und Blutdruck) keine Unterschiede zwischen beiden Techniken erkennbar.

Bei intraperitonealer Anwendung von 4 - (40) µg/ml Nitroglycerin, (2,5) - 40 µg/ml Dopamin, 2 µg/ml Fenoterol, 10 - (30) µg/ml Isoprenalin und (1) - 3 (6) µg/ml Nitroprussid waren die Clearancewerte für Creatinin, Inulin und Eiweiß im Mittel identisch mit den Clearancewerten dazugehöriger pharmakonfreier Dialysezyklen.

Aus den Ergebnissen läßt sich ableiten, daß die kontinuierliche Perfusion mit Doppellumenkatheter gravierende Nachteile aufweist, im Vergleich zur intermittierenden, zyklischen Technik.

Die intraperitoneale Applikation von Vasodilatatoren scheint, unabhängig von der Wirkungsweise als gefäßaktive Substanz, keine Erhöhung der peritonealen Clearance hervorzurufen, wenn niedrige bis mittlere Konzentrationen angewendet werden und keine Beeinträchtigung der Mikrozirkulation vorliegt.

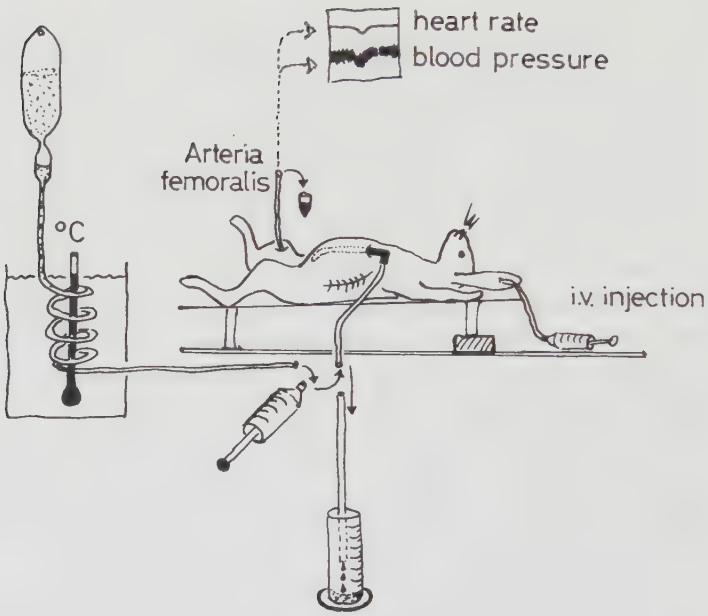
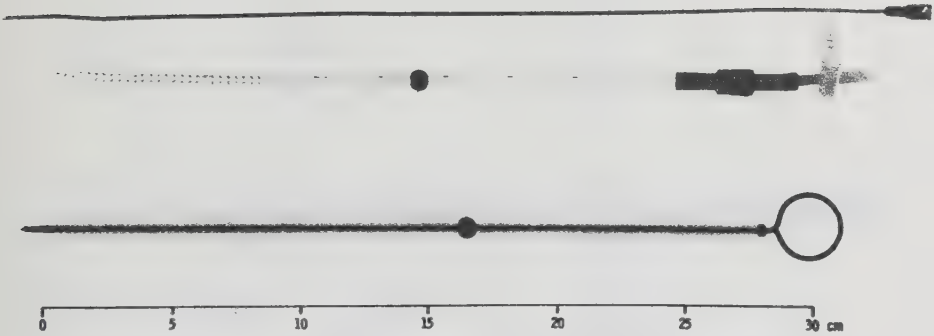


Abb. 1
Experimentelle Versuchsanordnung zur Peritonealdialyse bei narkotisierten anurischen Kaninchen (Nembutalnarkose)

Der Zulauf des vorgewärmten Dialysats erfolgt über einen intraabdominellen Stilettkatheter und wird über eine Spritze dosiert. Der Auslauf erfolgt durch Schwerkraft in einen Meßzylinder.

Zur kontinuierlichen Technik wird der Einlauf mit einer Rollenpumpe gesteuert. Der Auslauf erfolgt durch den inneren Teil des Doppellumenkatheters. Die Kreislaufregistrierung wird fortlaufend in der Arteria femoralis durchgeführt.



Peritoneal dialysis catheters used for continuous or intermittent flow technique

Abb. 2 B
Abbildung der verwendeten Katheter.

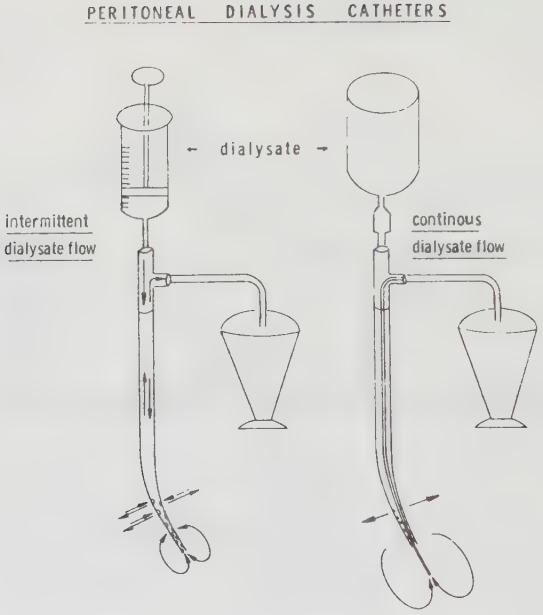


Abb. 2 A

Schematisierte Übersicht der beiden Kathetertechniken.

Links: Einläufiger Katheter für die intermittierende Dialysetechnik

Rechts: Doppellumenkatheter für die kontinuierliche Dialysetechnik
Durch den äußeren Katheter erfolgt der Einlauf, durch den Innenkatheter der Auslauf.

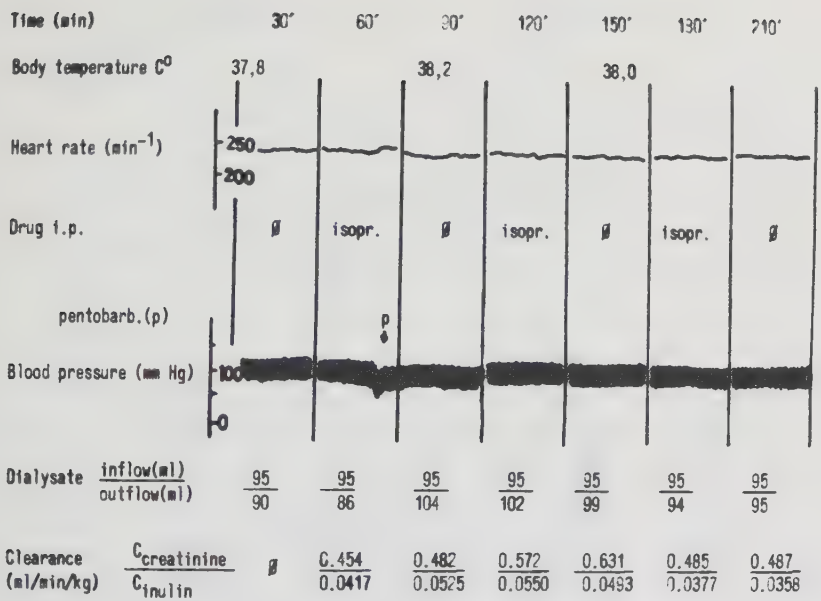


Abb. 3
Versuchsprotokoll für die intermittierende Peritonealdialyse

Während des ersten Zyklus von 30 Minuten ohne Zusatz von Isoprenalin (Ø) ergibt sich ein Einlaufvolumen von 95 ml und ein Auslaufvolumen von 90 ml. Clearancewerte wurden nicht ermittelt, da es sich um eine Spülperiode handelt. Im zweiten Zyklus (31 - 60 Minuten) erfolgt der Austausch der Spüllösung unter Zusatz von Isoprenalin (isopr.). Die zugehörigen Clearance für Creatinin bzw. Inulin betragen 0,454 bzw. 0,0417 ml/min/kg.
Insgesamt erfolgten jeweils drei Zyklen mit und ohne Zusatz von Isoprenalin.

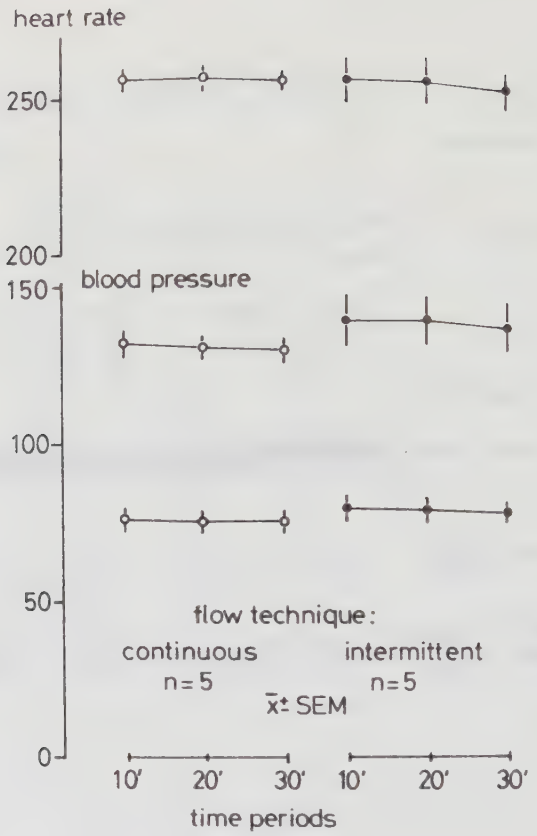


Abb. 4
Vergleich der Kreislaufmeßgrößen bei intermittierender bzw. kontinuierlicher Dialysetechnik

Es werden jeweils pro Zyklus im Abstand von 10 Minuten die Mittelwerte von Blutdruck und Herzfrequenz für alle verwendeten Zyklen als Mittelwerte von fünf Versuchstagen dargestellt. Der Vergleich beider Dialysetechniken läßt keine bedeutsamen unterschiedlichen Kreislaufverhältnisse erkennen.

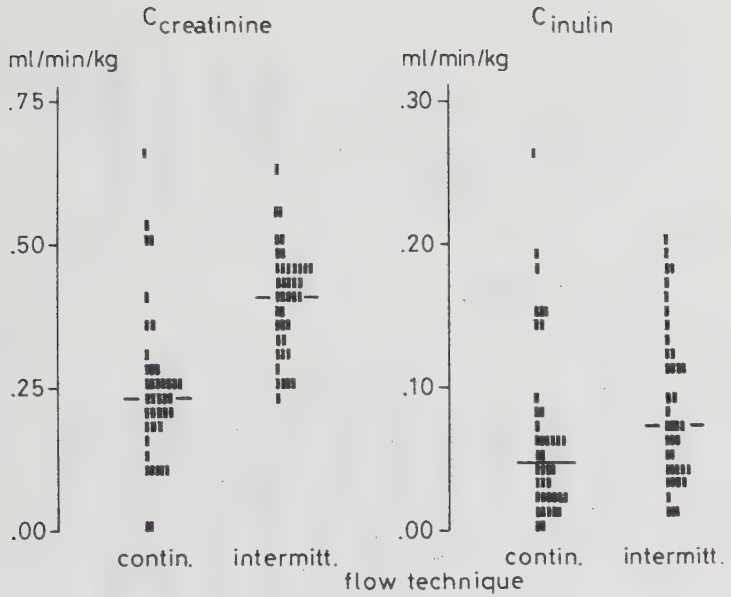


Abb. 5
Vergleich der Creatinin- bzw. Inulinclearance bei intermittierender bzw. kontinuierlicher Dialysetechnik

Dargestellt sind jeweils die Einzelergebnisse von vierzig Zyklusperioden (30 min) und die Medianwerte.

Die mittleren Werte für die Creatininclearance bei der intermittierenden Technik liegen mit 0,400 ml/min/kg um ca. 77% über denjenigen der kontinuierlichen Technik mit 0,225 ml/min/kg.
Die Inulinclearance ist bei der intermittierenden Technik mit 0,070 ml/min/kg etwa 55% höher als bei der kontinuierlichen Technik mit 0,045 ml/min/kg.

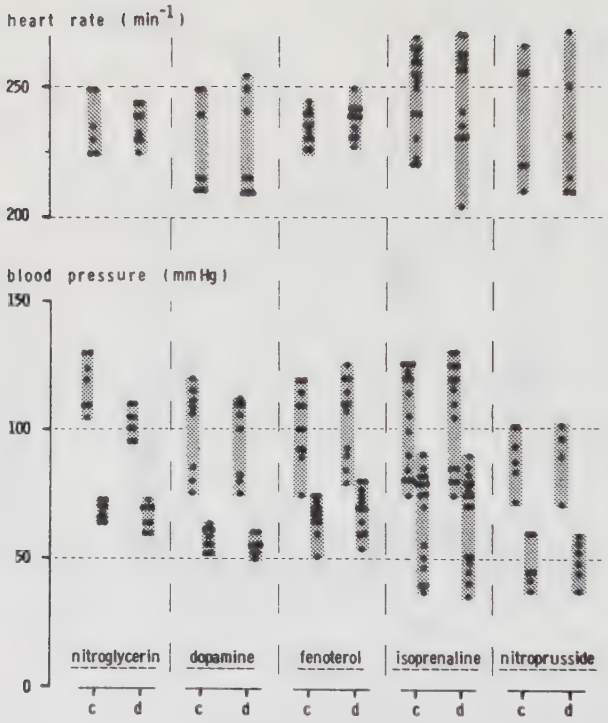


Abb. 6
Das Verhalten von Herzfrequenz und Blutdruck während der Dialysezyklen mit und ohne Zusatz von Vasodilatatoren.

Hinsichtlich der Herzfrequenz ergibt sich kein Einfluß der Pharmaka. Bei Nitroglycerin kommt es zu einer leichten vorübergehenden Senkung des systolischen Blutdrucks.

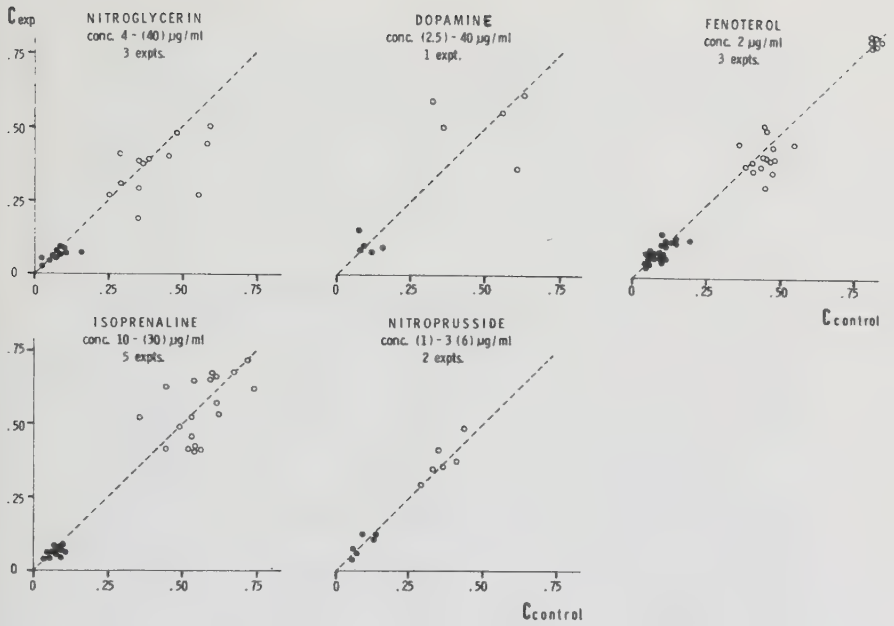


Abb. 7

Vergleich der Clearancewerte für Inulin (•) und Creatinin (o) während der intermittierenden Dialysezyklen ohne Zusatz ($C_{control}$) bzw. unter Zugabe von vasoaktiven Pharmaka (C_{exp}). Die unterbrochenen Linien entsprechen der Einheitsgeraden beider Meßgrößen. Unter keiner der medikamentösen Maßnahmen kommt es zu einer bedeutsamen Abweichung der Clearancewerte von der Einheitsgeraden.

Cr im Serum (mg/100ml)

Nr	vor OP	1.Tag	2.Tag	3.Tag
1	1,7	8,8	12,2	15,6
2		8,6	12,8	
3	2,1	6,9	11,6	14,9
4		6,2		10,8
5		6,0		
6		6,6	10,8	13,2
7		1,3*		
8		6,2	9,8	11,0
9	1,6		9,1	10,9
10	1,6	5,8	10,6	
11	1,6	7,9	11,8	
$\bar{x}$	1,7	7,0	11,1	12,7

Tabelle 1
Anstieg des Creatinins im Serum im Verlauf der Untersuchungstage

* nicht im Versuch, weil Ureterligatur nur einseitig erfolgte

AV (ml/min)
EV (ml/min)

Nr \ t	30'	60'	90'	120'	150'	180'	210'	240'	270'	Σ	$\frac{\Sigma}{9}$
1	1,04	1,10	0,99	0,73	1,27	1,01	1,04	0,91	1,04	9,13	1,01
2	0,93	0,86	0,76	0,98	0,95	0,89	0,97	1,03	0,97	8,34	0,93
3	0,95	1,01	1,23	1,11	1,07	1,12	1,05	1,00	1,07	9,61	1,06
4	-	0,78	1,54	0,81	0,69	1,10	1,06	0,86	1,24	8,08	1,01
5	1,02	1,29	1,04	1,01	1,06	1,06	1,03	1,01	0,98	9,50	1,06
Σ	3,94	5,04	5,56	4,64	5,04	5,18	5,14	4,81	5,30	$\bar{x}$	= 1,014
$\frac{\Sigma}{5}$	0,99	1,01	1,11	0,93	1,01	1,04	1,03	0,96	1,06	SEM	= 0,024

Tabelle 2
Quotienten aus Auslaufvolumina (AV) und Einlaufvolumina (EV) pro 30 Minuten - Intervall für die kontinuierliche Perfusionstechnik

AV (ml/min)
EV (ml/min)

Nr \ t	30'	60'	90'	120'	150'	180'	210'	240'	270'	Σ	Σ/9
1	0,85	1,03	1,06	1,03	0,94	1,18	1,03	1,06	1,00	9,18	1,02
2	0,54	0,92	0,75	1,00	1,23	1,01	0,91	1,36	1,02	8,74	0,97
3	1,12	1,10	1,01	1,16	1,01	1,09	1,14	1,06	-	8,69	1,09
4	0,98	0,99	1,02	1,02	1,05	1,04	1,24	0,98	1,06	9,38	1,04
5	1,04	1,12	1,13	1,17	1,18	0,95	1,20	1,06	0,99	9,84	1,09
Σ	4,53	5,16	4,96	5,38	5,41	5,27	5,52	5,52	4,07	$\bar{x}$	= 1,042
Σ/5	0,91	1,03	0,99	1,08	1,08	1,05	1,10	1,10	1,02	SEM	= 0,024

Tabelle 3
Quotienten aus Auslaufvolumina (AV) und Einlaufvolumina (EV) pro 30 Minuten - Zyklus für die intermittierende Perfusionstechnik

AV (ml/min)
EV (ml/min)

Experimentelle Bedingungen						$\bar{x}$
Kontinuierliche Perfusionstechnik	1,01	0,93	1,06	1,01	1,06	1,014
Intermittierende Perfusionstechnik	1,02	0,97	1,09	1,04	1,09	1,042
Leerperiode	1,07	0,97	1,14			1,060
+ Nitroglycerin	1,04	1,04	1,00			1,027
Leerperiode	1,04					1,040
+ Dopamin	1,07					1,070
Leerperiode	0,95	0,98	1,06			0,996
+ Fenoterol	1,02	0,96	1,02			1,000
Leerperiode	1,03	0,96	0,99	0,96	1,03	0,994
+ Isoprenalin	0,97	1,00	0,98	1,03	1,03	1,002
Leerperiode	1,00	1,05				1,025
+ Na-Nitroprussid	1,03	1,00				1,015

Tabelle 4
Quotienten der Auslaufvolumina (AV) gegen Einlaufvolumina (EV) unter verschiedenen experimentellen Bedingungen (Mittelwerte pro Versuchstag)

LITERATUR

Abott WE,Shea P :
The treatment of temporary renal insufficiency(uremia) by peritoneal lavage.
Am J Med Sci 211,312 - 319 (1946)

Aune S :
Transperitoneal exchange I.Peritoneal permeability studied by transperitoneal plasma clearance of urea,PAH,inulin and serum albumin in rabbits.
Scand J Gastroenterol 5,85 - 98 (1970)

Basset SH,Brown HR,Keutmann EH,Holler J,Alstine van HE, Mocejunas O,Schantz H :
Nitrogen and fluid balance in treatment of acute uremia by peritoneal lavage.
Arch Int Med 80,616 - 636 (1947)

Boen ST,Mion C,Curtis PK :
Peritoneal dialysis using the repeated puncture technique and an automized cycling machine.
Trans Am Soc Artif Int Org 10,409 - 414 (1952)

Boen ST :
Peritoneal dialysis in clinical medicine.
Springfield II,CC Thomas (1964)

Brown P,Nolph KD :
Chemical measurements of inulin concentrations in peritoneal dialysis solutions.
Clin Chim Acta 76,103 - 111 (1977)

Brown ST,Ahearn DJ,Nolph KD :
Reduced peritoneal clearances in scleroderma increased by intraperitoneal isoproterenol.
Ann Int Med 78,811 - 894 (1973)

Bulla M :
Dialyse im Kindesalter.
Enke,Stuttgart (1977)

Chantler C :
Newborn disorders.
In:Liebermann E (Hrsg) Clin pediatr nephrol Lipincott, Phiadelphia Toronto (1976)

Dippell J,Janssen W,Schneider A :
Experience with peritoneal-dialysis in acute renal failure of childhood. In : Bulla M (ed)
Dialysis and kidney transplantation in children, bibliomed Melsungen,159 - 163 (1978)

Dippell J,Schneider A,Gortner L :
Peritonealdialyse im Kindesalter.
Urologe B 21,62 - 64 (1981)

Dittrich P,Gurland HJ,Kessel M,Massini MA,Wetzels E :
Hämodialyse und Peritonealdialyse.
Springer,Berlin,Heidelberg,New York (1970)

Doolan PD,Murphy WP,Wiggins RA,Carter NN :
An evaluation of intermittent peritoneal lavage.
Am J Med 26,831 - 844 (1959)

Dürr F :
Extrakorporale Hämodialyse und Peritonealdialyse in der Behandlung der Urämie.
Habilitationsschrift,Tübingen (1967)

Erzberger AM :
Klinische Bedeutung der Peritoneal-Dialyse im Kindesalter und die Erfassung ihrer Leistungsfähigkeit.
Inaugural-Dissertation,Frankfurt am Main (1982)

Esperanca MJ,Collins DL :
Peritoneal dialysis efficiency in relation to body weight.
Pediatr Surg 1,162 - 169 (1966)

Farrell PC,Randerson DH :
Mass transfer kinetics in continuous ambulatory peritoneal dialysis.In:Continuous ambulatory peritoneal dialysis. Legrain Med,Amsterdam,Oxford,Princeton,Excerpta Medica 34 - 41 (1980)

Felt J,Richard C,Mc Caffrey C,Levy M :
Peritoneal clearance of creatinine and inulin during dialysis in dogs:Effect of splanchnic vasodilators. Kidney Int 16,459 - 469 (1979)

Fenn GK,Nalefski LA,Lasner J :
Transperitoneal lavage for twenty six days in the treatment of azotemia.
Am J Med 7,35 - 44 (1949)

Fine RN :
Peritoneal dialysis update.
J Pediatr 100, 1 - 7 (1982)

Finke K :
Peritonealdialyse.
In:Losse H,Renner E (Hrsg)
Klin Nephrologie I,536 - 550 (1982)

Frank HA,Seligman AM,Fine J :
Treatment of uremia after renal failure by peritoneal irrigation.
J Am Med Ass 130,703 - 705 (1946)

Frank HA,Seligman AM,Fine J :
Further experiences with peritoneal irrigation for acute renal failure.
Ann Surg,561 - 608 (1948)

Ganter G :
Über die Beseitigung giftiger Stoffe aus dem Blute durch Dialyse.
Münch Med Wochenschr 70,1478 - 1480 (1923)

Goodyear WE,Bread DE :
The successful treatment of acute renal failure by peritoneal irrigation.
J Am Med Ass 133,1208 - 1210 (1947)

Gotloib L :
Hemodynamic effects of increasing intraabdominal pressure in peritoneal dialysis.
Peritoneal dialysis bulletin 1,41 - 43 (1981)

Gutman RA,Nixon WP,Mc Rae RL,Spencer HW :
Effect of intraperitoneal and intravenous vasoactive amines on peritoneal dialysis:Study in anephric dogs.
Trans Am Soc Artif Int Org 22,570 - 574 (1976)

Hartitsch von B :
Chronic peritoneal dialysis.
Dial transplant 7,805 - 808 (1978)

Heinzow B,Ziegler A :
Comparison of the effect of nitroglycerin administered to rats by different routes.
J Cardiovasc Pharmacol 3,573 - 580 (1981)

Hirszel P,Maher JF,Le Grow W :
Increased peritoneal mass transport with glucagon acting at the vascular surface.
Trans Am Soc Artif Int Org 24,136 - 138 (1978)

Kop PSM :
Peritoneale dialyse.
Proefschrift Groningen,Drukkerij Kok JH,Kampen, Holland (1948)

Kozma C,Macklin W,Cumming LM,Mauer R :
Anatomy physiology and biochemestry of the rabbit.
In:The biology of the laboratory rabbit
Weisbroth SH,Flatt RE,Kraus AL (ed)
Academic press,New York and London,62 - 69 (1974)

Lloyd - Still JD,Atwell JD :
Renal failure in infancy with special reference to the use of peritoneal dialysis.
J Pediatr Surg 1,466 - 475 (1966)

Maher JF,Hirszel P,Abraham JE,Galen MA,Chamberlin M, Hohnadel DC :
The effect of dipyridamole on peritoneal mass transport.
Trans Am Soc Artif Int Org 23,219 - 224 (1977)

Maher JF :
Pharmacologic manipulation of peritoneal transport.
In:Peritoneal dialysis,Nolph KD (ed)
The Hague,Boston,London,Nijhoff publishers,213 - 239(1981)

Maxwell MH,Rockney RE,Kleeman CR,Twiss MR :
Peritoneal dialysis-techniques and applications.
J Am Med Ass 170,917 - 924 (1959)

Merrill JP :
The treatment of renal failure.
Grune and Stratton,New York (1955)

Miller FN :
The peritoneal microcirculation.
In:Peritoneal dialysis,Nolph KD (ed)
The Hague,Boston, London,Nijhoff publishers,42 - 78(1981)

Moody EA :
The therapeutic use of peritoneal lavage for anuria caused by toxic nephritis.
J Pediatr 33,710 - 716 (1948)

Nolph KD,Miller L,Husted FC,Hirszel P :
Peritoneal clearances in scleroderma and diabetes mellitus: Effects of intraperitoneal isoproterenol.
Int Urol Nephrol 8,161 (1976)

Nolph KD :
Short dialysis,middle molecules and uremia.
Ann Int Med 86,93 - 97 (1977)

Nolph KD,Ghods AJ,Miller F,Harris P,Pyle K,Popovich RP :
Effects of nitroprusside on peritoneal mass transfer coefficients and microvascular physiology.
Trans Am Soc Artif Int Org 23,210 - 218 (1977)

Nolph KD,Popovich RP,Moncrief JW :
Theoretical and practical implications of continuous ambulatory peritoneal dialysis.
Nephron 21,117 (1978)

Nolph KD :
Peritoneal dialysis.
In:Replacement of renal function by dialysis,
Drukker W,Parsons FM,Maher JF (ed),The Hague,Boston,
London,Nijhoff publishers,278 - 311 (1979)

Odel HM,Ferris DO :
Treatment of acute renal insufficiency with peritoneal lavage.
Proc Staff Meet Mayo Clin 22,305 - 313 (1947)

Odel HM,Ferris DO,Power MH :
Peritoneal lavage as an effective means of extrarenal excretion.
Am J Med 63 - 77 (1950)

Oreopoulos DG,Robson M,Izatt S,Deveber GA :
A simple and safe technique for continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD).
Trans Am Soc Artif Int Org 24,484 - 487 (1978)

Popovich RP,Moncrief JW,Nolph KD,Ghods AJ,Twardowski ZJ,
Pyle WK :
Continuous ambulatory peritoneal dialysis.
Ann Int Med 88, 449 - 456 (1978)

Potter DE :
Comparison of peritoneal dialysis and hemodialysis in children.
Dial transplant 7,800 - 802 (1978)

Putiloff PV :
Materials for the study of laws of growth of the human body in relation to the surface areas of different systems:The trial on Russian subjects of planigraphic anatomy as a means of exact anthropometry - one of the problems of anthropology.
Siberian Branch of the Russian Geographic Society October 29 (1884),Omsk (1886)

Saller R,Berger T,Ulmer EM ,Hellenbrecht D :
Praktische Pharmakologie.
Schattauer,Stuttgart,New York (1979)

Seligman AM,Frank HA,Fine J :
Treatment of experimental uremia by means of peritoneal irrigation.
J Clin Invest 25,211 - 219 (1946)

Tenckhoff H,Schlechter A :
A bacteriological safe peritoneal access device.
Trans Am Soc Artif Int Org 14,181 (1968)

Tenckhoff H :
Peritoneal dialysis: A new look.
Nephron 12,420 - 436 (1974)

Van Stone JC,Nolph KD :
Dialysis,Current Nephrology
In:Gonick HC (ed) 436 - 468 (1980)

Walser M,Davidson DG,Orloff J :
Inulin-measurements.
J Clin Invest 34,1520 - 1523 (1955)

LEBENSLAUF

Carl Thomas Lutz Wacarda

10.9.1954	geboren in Dresden Eltern:Ernst Gottfried Gerhard Wacarda,Dipl.Ing. Edeltraud Maria Gertrud Wacarda,geb. Steuer Krankenschwester
April 1961 - 31.3.1965	Beethovenschule Offenbach
April 1965- Juni 1973	Leibnizschule Offenbach
1.6.1973	Abitur an diesem Gymnasium
1.10.1973- 31.5.1974	Staatliche Krankenpflegeschule für Pfleger im Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main
SS 74-SS 77	Studium der Biologie und Chemie für das Lehramt an Haupt- und Realschulen an der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main
14.11.1975	Eheschließung mit Elfriede Wacarda,geb. Lang in Offenbach am Main
27.6.1977	Erste Staatsprüfung in Frankfurt am Main
SS 77-SS 81	Studium der Medizin an der RWTH Aachen und den Universitäten Düsseldorf und Frankfurt
25.8.1978	Ärztliche Vorprüfung in Frankfurt am Main
27.12.1978	Geburt des ersten Kindes Melanie Wacarda in Frankfurt am Main
30.8.1979	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung in Frankfurt am Main
SS 77-WS 80/81	Studium der Diplompädagogik an der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main
20.3.1981	Diplom für Sonderpädagogik in Frankfurt am Main
3.5.1981	Geburt des zweiten Kindes Daniel Troels Wacarda in Frankfurt am Main
21.8.1981	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung in Frankfurt am Main

19.10.1981 -	
20.9.1982	Student im Praktischen Jahr am Kreis- und Lehrkrankenhaus Lich mit Wahlfach Gynäkologie und Geburtshilfe
5.10.1982 u.	
11.12.1982	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung in Gießen bzw. Lich
22.10.1982	Approbation als Arzt durch den Regierungspräsidenten in Gießen
3.1.1983 -	
19.4.1983	Praxisassistent bzw. Praxisvertreter in verschiedenen Landarztpraxen
16.2.1983	Geburt des dritten Kindes Gianna Wacarda in Lich

Frankfurt am Main, den 19.5.1983

Carl Thomas Lutz Wacarda

EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Johann Wolfgang Goethe - Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel :
Die peritoneale Clearance von Klein- und Mittelmolekülen bei Kaninchen unter verschiedenen Perfusionstechniken und intraperitonealer Applikation von Vasodilatatoren
im Zentrum der Pharmakologie des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe - Universität Frankfurt am Main unter der Leitung von Herrn Priv. Doz. Dr. med. D. Hellenbrecht, mit Unterstützung durch Herrn Prof. Dr. med. J. Dippell und Herrn Dr. med. A. Schneider, ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.
Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät bzw. Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt am Main, den 19.5.1983

Carl Thomas Lutz Schwarzbach

DANKSAGUNG

Gewidmet meiner Familie

Besonders danken möchte ich an dieser Stelle Herrn Priv. Doz. Dr. med. D. Hellenbrecht, der mir als Freund beim experimentellen Vorgehen und Abfassen der Arbeit immer mit großer Geduld und Hilfsbereitschaft zur Seite stand.
Dank gebührt auch Herrn Prof. Dr. med. J. Dippell und Herrn Dr. med. A. Schneider, die mir entscheidende Anregungen vermittelten.
Schließlich möchte ich meiner Frau Elfriede Wacarda danken, ohne deren tatkräftige Unterstützung die Bewältigung der umfangreichen Laborarbeiten nicht möglich gewesen wäre.